

Zur Kenntnis der α -Aminoketone

Verkürzte Fassung der INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HUBERT KÜHNE
aus Rieden (St. Gallen)

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.
1952



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548210_0092

Zur Kenntniss der α -Aminoketone

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HUBERT KÜHNE

aus Rieden (St. Gallen)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.

1952

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 26. Juni 1951.

Prof. Dr. *A. Ostrowski*
Dekan.

Herrn *Hubert Kühne* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 26. Juni 1951 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 26. Juni 1951 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Zur Kenntnis der α -Aminoketone

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Von den verschiedenen Verbindungen, die als strukturanalog mit natürlichen Aminosäuren aufzufassen sind, interessierte uns die Gruppe von Verbindungen, die formal aus den Aminosäuren durch Ersatz der OH-Gruppe durch die isostere CH_3 -Gruppe abzuleiten sind. Einige solcher α -Aminoketone sind, wie wir bereits kurz berichteten^{1) 2)}, biologisch wirksam. Neuerdings zeigten *S. Kaufman & H. Neurath*³⁾, dass das DL-1-Phenyl-2-acetamino-butanon-(3) eine durch Chymotrypsin bewirkte Spaltung spezifisch hemmt, wobei die Autoren auf Grund der beobachteten Möglichkeit, diese Hemmung spezifisch zu beeinflussen, die Wirkung als eine „competitive inhibition“ deuten.

Um über die Eigenschaften solcher Aminoketone weitere Erfahrungen zu gewinnen und um über die für solche Wirkungen verantwortlichen Strukturfaktoren etwas zu erfahren, haben wir neben anderen bereits beschriebenen Verbindungen dieser Reihe einige weitere

¹⁾ *H. Erlenmeyer & H. Kühne*, *Helv.* **32**, 370 (1949).

²⁾ *H. Erlenmeyer & F. E. Lehmann*, *Exper.* **5**, 472 (1949).

³⁾ *J. Biol. Chem.* **181**, 623 (1949).

Verbindungen aus dieser Gruppe synthetisiert. Tabelle I enthält die in diesem Zusammenhang hergestellten α -Aminoketone unter gleichzeitiger Angabe der entsprechenden Aminosäuren¹⁾.

Tabelle I.

Nr.	Formel des α -Aminoketons	Smp.	Entsprechende Aminosäure
I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2\text{CH}-\text{COCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	154—155°	Leucin
II	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2\text{CH}-\text{COC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	171—172°	Leucin
III	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2\text{CH}-\text{COC}_5\text{H}_{11} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	132—135°	Leucin
IV	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	210—212°	Leucin
V	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CHCH}-\text{COCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	153,5—154°	Valin
VI	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}-\text{COCH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	137—138°	Isoleucin
VII	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{COCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	133—135°	Methionin
VIII	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{COCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	133—134°	Norleucin
IX	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}-\text{COCH}_3 \begin{array}{c} \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array} \quad ^2)$	164—165°	Tyrosin
X	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}-\text{COCH}_3 \begin{array}{c} \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array} \quad ^2)$	124—125°	Phenylalanin
XI	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2, \text{HCl} \end{array}$	104°	Alanin

Von den Ergebnissen der biologischen Prüfung, über deren Methodik ausführlich an anderer Stelle berichtet werden soll, seien hier die Wirkungen erwähnt auf das Regenerationswachstum der amputierten Schwanzspitze der *Xenopus*larve. Tabelle II enthält die mit den Aminoketonen I—XI im Zehntage-Versuch bei einer Konzentration von 1:16000 beobachteten maximalen Hemmwerte. Angegeben ist die Länge des Regenerats in % der Kontrollen.

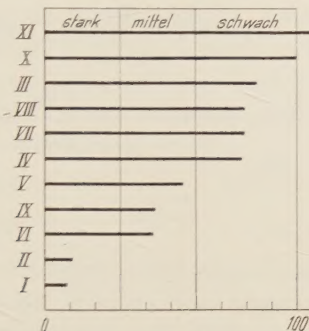
¹⁾ Wurden für die Darstellung optisch aktive Aminosäuren verwendet, so waren die entsprechenden Aminoketone optisch inaktiv.

²⁾ P. A. Levene & R. E. Steiger, J. biol. Chem. **79**, 95 (1928).

Das unterschiedliche Verhalten der geprüften Aminoketone kann als Hinweis dafür bewertet werden, dass die Wirkung strukturspezifisch ist. Jedoch liegen noch gar keine Anhaltspunkte vor, dass die Wirkung in irgendeiner Weise in Beziehung zu dem Stoffwechsel der entsprechenden Aminosäuren steht.

Tabelle II.

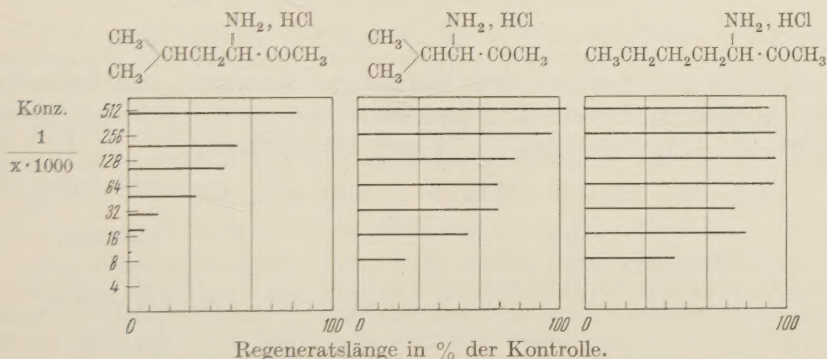
Hemmung (Konz. 1:16 000).



Länge des Regenerates in % der Kontrolle.

Tabelle III zeigt die Konzentrationsabhängigkeit der Wirkung für die Verbindungen I, V und VIII.

Tabelle III.



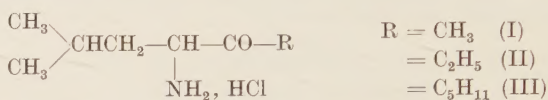
Regeneratslänge in % der Kontrolle.

Spezifisch ist auch die früher beschriebene antimittotische Wirkung, die mit dem dem Tyrosin entsprechenden 1-p-Oxyphenyl-2-aminobutanon-(3) (IX) in verschiedenen Testen zu ermitteln war. Die Verbindungen I–VIII sowie X und XI zeigten bei solchen Versuchen keine antimittotische Wirkung.

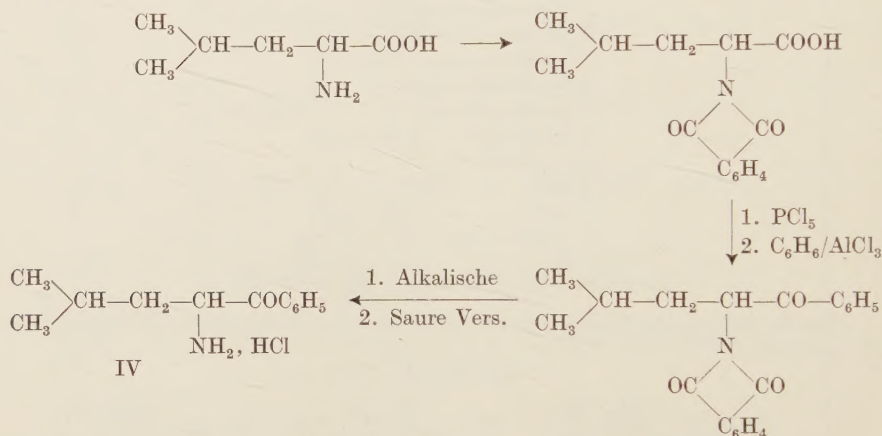
Die Darstellung der sich vom Leucin ableitenden α -Aminoketone (I, II und III) erfolgte durch Umsetzung des Leucins mit Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid bzw. Capronsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin¹⁾. Die hierbei erhaltenen acylierten

¹⁾ P. A. Levene & R. E. Steiger, J. Biol. Chem. **74**, 689 (1927); **79**, 95 (1928); H. D. Dakin & R. West, J. Biol. Chem. **78**, 91, 757 (1928); R. H. Wiley, J. Org. Chem. **12**, 43 (1947); Am. Soc. **70**, 2005 (1948); Am. Soc. **72**, 1626 (1950). Über den möglichen Reaktionsverlauf siehe z. B. J. Attenburrow, G. F. Penny & D. F. Elliot, Soc. **1948**, 310; G. H. Cleland & E. Niemann, Am. Soc. **71**, 841 (1949); siehe aber R. H. Wiley, Science **111**, 259 (1950).

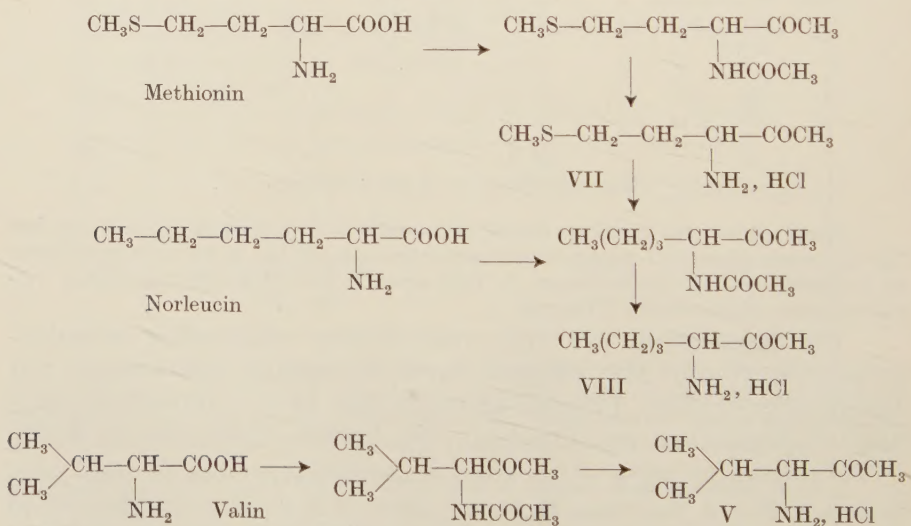
α -Aminoketone wurden durch saure Verseifung in die Hydrochloride der gesuchten α -Aminoketone übergeführt.



Ein entsprechendes Arylderivat wurde auf folgendem Wege bereitet:

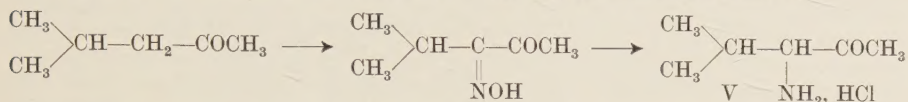


Die mit den Aminosäuren Methionin, Norleucin und Valin isosteren Aminoketone wurden in gleicher Weise wie die sich vom Leucin ableitenden α -Aminoketone (I, II und III) hergestellt.



Eine weitere Methode zur Herstellung des obigen vom Valin sich ableitenden Aminoketons besteht darin, Methylisobutylketon zu

oximieren und das entstandene Isonitroso-keton der Reduktion mit SnCl_2 bzw. Sn in HCl oder mit Pd und H_2 zu unterwerfen.



Erwähnt sei, dass die beschriebenen Aminoketone starke Reduktionsmittel sind und in alkalischen Lösungen bereits durch den Sauerstoff der Luft zu Pyrazinderivaten oxydiert werden. Formal lässt sich die Struktur der Aminoketone mit den von *H. v. Euler*¹⁾ beschriebenen Reduktonen in Beziehung setzen.



Das Reduktionsvermögen wird charakterisiert durch die Fähigkeit dieser Aminoketone, Jod in KJ -Lösung sowie auch Lösungen von Dichlorphenol-indophenol und Methylenblau auch bei neutralen und schwach sauren pH -Werten zu reduzieren.

Experimenteller Teil²⁾.

DL-5-Methyl-3-acetylaminohexanon-(2)³⁾.

15 g L- bzw. DL-Leucin wurden mit je 50 cm^3 absolutem Pyridin und Essigsäureanhydrid 8 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dieser Zeit waren 3,6 g (= 72% d. Th.) gasförmiges CO_2 entwickelt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasserdampf destilliert, bis das Destillat nahezu neutral reagierte. Der Rückstand wurde sodann in der Kälte mit NaHCO_3 alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde 2mal im Hochvakuum destilliert. Sdp. 98–100°/0,3 mm. Ausbeute 11,5 g (59% d. Th.).

DL-5-Methyl-3-aminohexanon-(2)-hydrochlorid (I).

5 g 5-Methyl-3-acetylaminohexanon-(2) wurden mit 20 cm^3 einer 10-proz. Salzsäurelösung 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum wurde der sirupöse Rückstand mit wenig absolutem Alkohol und absolutem Äther behandelt. Die isolierten Kristalle wurden aus absolutem Benzol unter Zusatz von absolutem Äther oder aber aus Chlorwasserstoff enthaltendem Alkohol umkristallisiert. Smp. 154–155°. Ausbeute 2,9 g (60% d. Th.).

3,698 mg Subst. gaben 6,87 mg CO_2 und 3,19 mg H_2O

3,315 mg Subst. gaben 0,250 cm^3 N_2 (22°, 736 mm)

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ONCl}$ Ber. C 50,75 H 9,74 N 8,46%

Gef. „ 50,70 „ 9,63 „ 8,45%

DL-4-Propionylamino-6-methyl-heptanon-(3).

15 g DL-Leucin wurden mit 150 g Propionsäureanhydrid und 100 g Pyridin 3 Stunden am Rückfluss zum Sieden erwärmt. Dann wurden Propionsäure, Pyridin und überschüssiges Propionsäureanhydrid im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende, rötliche Öl

¹⁾ *H. v. Euler*, *Chimia* **3**, 209 (1949).

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind im Kupferblock bestimmt und unkorrigiert.

³⁾ *H. D. Dakin & R. West*, *J. Biol. Chem.* **78**, 91 (1928); *R. H. Wiley*, *J. Org. Chem.* **12**, 43 (1947).

wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit wässriger NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen und nach Verdampfen des Äthers der Rückstand im Hochvakuum dreimal destilliert. Sdp. 121—122°/0,5 mm. Ausbeute 50% d. Th.

5,060 mg Subst. gaben 12,250 mg CO_2 und 4,755 mg H_2O

5,360 mg Subst. gaben 0,331 cm^3 N_2 (30°, 738 mm)

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 66,29 H 10,26 N 7,03%

Gef. „ 66,07 „ 10,52 „ 6,76%

DL-4-Amino-6-methyl-heptanon-(3)-hydrochlorid (II).

6 g reinstes DL-4-Propionyl-amino-6-methyl-heptanon-(3) wurden in 75 cm^3 konz. HCl gelöst und 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Es wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Toluol versetzt und nochmals im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther behandelt und die sich abscheidende, voluminöse Kristallmasse (3,5 g = 65% d. Th.) aus sehr wenig Alkohol unter Ätherzusatz umkristallisiert. Nadeln vom Smp. 171—172°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

4,060 mg Subst. gaben 7,95 mg CO_2 und 3,59 mg H_2O

4,970 mg Subst. gaben 0,342 cm^3 N_2 (19°, 739 mm)

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ONCl}$ Ber. C 53,47 H 10,10 N 7,80%

Gef. „ 53,44 „ 9,90 „ 7,82%

DL-9-Methyl-7-caproylamino-decanon-(6).

15 g DL-Leucin, 230 g Capronsäureanhydrid und 100 g Pyridin wurden 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die bei 160—170°/0,1 mm übergehende Hauptfraktion wurde nochmals destilliert. Sdp. 145—146°/0,05 mm. Ausbeute 40 g (60% d. Th.).

4,210 mg Subst. gaben 0,177 cm^3 N_2 (21°, 738 mm)

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}$ Ber. N 4,94% Gef. N 4,74%

DL-9-Methyl-7-amino-decanon-(6)-hydrochlorid (III).

10 g DL-9-Methyl-7-caproylamino-decanon-(6) wurden mit 100 cm^3 HCl und 50 cm^3 Alkohol 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und die erkaltete Lösung ausgeäthert. Die saure Lösung wurde sodann im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand, das rohe Hydrochlorid der gesuchten Verbindung, in Aceton aufgenommen, unter Zusatz von Tierkohle aufgeköcht, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde schliesslich aus wenig absolutem Alkohol unter Zusatz von absolutem Äther umkristallisiert. Smp. 132—135°.

4,588 mg Subst. gaben 9,85 mg CO_2 und 4,39 mg H_2O

5,655 mg Subst. gaben 0,318 cm^3 N_2 (23°, 743 mm)

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{ONCl}$ Ber. C 59,57 H 10,91 N 6,32%

Gef. „ 58,57 „ 10,70 „ 6,34%

DL-1-Phenyl-2-phthalimido-4-methyl-pentanon-(1).

52 g DL-Phthalimido-leucin wurden auf dem Wasserbad mit 42 g PCl_5 zusammengeschmolzen, wobei unter starker HCl-Entwicklung eine gelbe Lösung entstand. Nach dem Abdestillieren von POCl_3 im Vakuum wurde der Rückstand in 500 cm^3 Benzol aufgenommen und die Lösung nach Zusatz von 48 g sublimiertem Aluminiumchlorid 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 5-n. Salzsäure angesäuert, mit Wasserdampf destilliert und der Rückstand ausgeäthert. Die gewaschene und getrocknete ätherische Lösung lieferte nach dem Einengen und Umkristallisieren aus Alkohol 55 g (80% d. Th.) farblose Kristalle vom Smp. 103—104°.

3,790 mg Subst. gaben 10,420 mg CO_2 und 1,954 mg H_2O

5,625 mg Subst. gaben 0,219 cm^3 N_2 (27°, 736 mm)

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ Ber. C 74,75 H 5,96 N 4,36%

Gef. „ 75,03 „ 5,77 „ 4,29%

DL-1-Phenyl-2-o-carboxybenzoylamino-4-methyl-pentanon-(1).

13 g DL-1-Phenyl-2-phthalimido-4-methyl-pentanon-(1) wurden mit 40 cm³ 17-proz. Kalilauge auf dem Wasserbad erhitzt. Nach etwa 10 Minuten hatten sich zwei Schichten gebildet, die nach Zusatz von etwas Wasser verschwanden. Die mit Salzsäure versetzte Lösung lieferte eine harzige Masse, die nach und nach kristallin erstarrte. Die so gewonnene freie Säure wurde zur Analyse mehrmals aus wässrigem Alkohol umkristallisiert. Smp. 148–149°.

5,00 mg Subst. gaben 0,192 cm³ N₂ (23°, 740 mm)

C₂₀H₂₁O₄N Ber. N 4,13% Gef. N 4,31%

DL-1-Phenyl-2-amino-4-methyl-pentanon-(1)-hydrochlorid (IV).

24 g DL-1-Phenyl-2-o-carboxybenzoylamino-4-methyl-pentanon-(1) wurden in 240 cm³ konz. HCl gelöst und 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Man verdünnte die noch warme Lösung mit 250 cm³ Wasser, liess erkalten und filtrierte vom Ungelösten ab. Der Niederschlag wurde unter Erwärmen in 300 cm³ Wasser gelöst, die Lösung abgekühlt und erneut filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum eingedampft und die erhaltene weisse Kristallmasse zur vollständigen Entfernung der Phthalsäure mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 8 g (50% d. Th.). Das Aminoketon-hydrochlorid bildete verfilzte, leichte, weisse Nadeln vom Smp. 210–212° (vorheriges Sintern).

3,269 mg Subst. gaben 7,592 mg CO₂ und 2,381 mg H₂O

6,619 mg Subst. gaben 0,379 cm³ N₂ (27°, 736 mm)

2,60 mg Subst. verbrauchten 1,64 cm³ AgNO₃ (f = 0,250)

C₁₂H₁₈ONCl Ber. C 63,28 H 7,97 N 6,15 Cl 15,57%

Gef. „ 63,38 „ 8,15 „ 6,31 „ 15,77%

DL-4-Methyl-3-acetylaminohexanon-(2).

5 g DL-Isoleucin wurden mit je 30 cm³ Pyridin und Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Nach 12 Stunden war die CO₂-Entwicklung praktisch beendet (Gef. 969 mg CO₂ – 57% d. Th.). Die Aufarbeitung erfolgte durch Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. 92–94°/0,4 mm. Ausbeute 2,8 g (43% d. Th.).

4,073 mg Subst. gaben 9,39 mg CO₂ und 3,42 mg H₂O

6,610 mg Subst. gaben 0,456 cm³ N₂ (22°, 746 mm)

C₉H₁₇O₂N Ber. C 63,13 H 10,00 N 8,18%

Gef. „ 62,90 „ 9,40 „ 7,91%

Das 2, 4-Dinitrophenylhydrazon der obigen Verbindung schmolz bei 183–184° und kristallisierte aus Alkohol.

4,430 mg Subst. gaben 8,32 mg CO₂ und 2,30 mg H₂O

3,930 mg Subst. gaben 0,690 cm³ N₂ (24°, 744 mm)

C₁₅H₂₁O₅N₅ Ber. C 51,27 H 6,02 N 19,93%

Gef. „ 51,25 „ 5,82 „ 19,75%

DL-4-Methyl-3-amino-hexanon-(2)-hydrochlorid (VI).

2 g DL-4-Methyl-3-acetylaminohexanon-(2) wurden mit 20 cm³ 2-n. Salzsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde in absolutem Alkohol aufgenommen und vom Ammonchlorid (150 mg) abfiltriert. Aus der alkoholischen Lösung wurde durch Ausfällen mit absolutem Äther ein sehr hygroskopischer Niederschlag erhalten. Die Verbindung wurde durch Sublimation im Hochvakuum bei 80–90°/0,2 mm gereinigt. Smp. 137–138°.

4,770 mg Subst. gaben 8,85 mg CO₂ und 4,13 mg H₂O

4,320 mg Subst. gaben 0,323 cm³ N₂ (20°, 737 mm)

C₇H₁₆ONCl Ber. C 50,75 H 9,74 N 8,46%

Gef. „ 50,63 „ 9,69 „ 8,45%

DL-3-Amino-4-methyl-pentanon-(2)-hydrochlorid (V).

a) Aus DL-Valin. 15 g DL-Valin wurden mit 45 cm³ Pyridin und 90 cm³ Essigsäureanhydrid 24 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die dunkelrote Lösung wurde mit viel Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure, Wasser, NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der ölige Rückstand (3 g) wurde im Hochvakuum destilliert (Badtemperatur 120—160°). Ausbeute 1,8 g.

Zur Verseifung wurde diese Menge mit 18 cm³ konz. HCl 1½ Stunden am Rückfluss gekocht und die salzsaure Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig warmem absolutem Alkohol aufgenommen, die Lösung mit absolutem Äther versetzt und vom sogleich ausfallenden Niederschlag abgesaugt (120 mg Ammoniumchlorid). Das Filtrat lieferte nach mehrstündigem Stehen bei -10° farblose Kristalle, die wiederholt aus Alkohol und Äther umkristallisiert wurden. Smp. 153,5—154°.

4,238 mg Subst. gaben 7,312 mg CO₂ und 3,485 mg H₂O

4,170 mg Subst. gaben 0,346 cm³ N₂ (24°, 733 mm)

C₆H₁₄ONCl Ber. C 47,50 H 9,31 N 9,28%

Gef. „ 47,08 „ 9,10 „ 9,20%

b) Aus 4-Methyl-pentanon-(2).

3-Isonitroso-4-methyl-pentanon-(2)¹⁾. In einem 4-Hals-Schliffkolben mit Rührer, Rückflusskühler, Tropftrichter und Gasenleitungsrohr wurde durch eine Lösung von 90 g 4-Methyl-pentanon-(2) in 450 cm³ Äther ein lebhafter Strom trockener Salzsäure geleitet. Unter starkem mechanischem Rühren liess man nun 117 g Amylnitrit so langsam zutropfen, dass die Lösung stets schwach siedete. Nach Beendigung des Zutropfens (ca. 1 Stunde) leitete man unter weiterem Rühren noch während ½ Stunde HCl-Gas ein und liess dann die gelbe Lösung über Nacht stehen. Hierauf wurde sechsmal mit je 130 cm³ 2-n. Natronlauge ausgezogen und die vereinigten Auszüge in eine Mischung von 200 cm³ konz. Salzsäure und 150 g Eis gegossen. 25 g fast farbloser Kristalle vom Smp. 74—75°. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther schmolzen die farblosen Kristalle bei 76—78°.

Reduktion zum α-Aminoketon.

1. Katalytisch. 2,6 g 3-Isonitroso-4-methyl-pentanon-(2) wurden in 20 cm³ Alkohol gelöst und nach Zusatz von 1,5 cm³ konz. HCl mit 2 g Pd-Tierkohle (10-proz.) als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde wie üblich aufgearbeitet. Das durch Kristallisieren aus wenig Alkohol unter Ätherzusatz erhaltene Hydrochlorid schmolz bei 141—143°. Ausbeute 1,9 g (62%). Nach wiederholtem Umkristallisieren schmolz die Verbindung bei 150—151°.

2. Chemisch. In eine Lösung von 50 g SnCl₂ in 70 cm³ konz. HCl (d = 1,19) wurden allmählich unter Umschütteln 10 g des Isonitroso-ketons eingetragen. Bei zu starker Erwärmung der Lösung wurde jeweils kurz mit kaltem Wasser gekühlt. Dann wurde mit 25 g Zinn 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde hierauf mit 1 Liter heissem Wasser verdünnt und mit Schwefelwasserstoff entzint, der Zinnsulfid-Niederschlag mit ½ Liter H₂O aufgekocht, abgenuцt und mit kleinen Portionen heissem Wasser (500 cm³ insgesamt) ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum bis auf ca. 7 cm³ eingedampft. Beim Erkalten fiel ein Niederschlag aus (1,7 g), der nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol—absolutem Äther bei 130° schmolz. Ausbeute 1 g. Die Mutterlauge lieferte nach dem Einengen und Umkristallisieren 0,2 g des gesuchten Aminoketons vom Smp. 151°. Die Verbindung gab in der Mischprobe mit dem unter a) beschriebenen Präparat keine Schmelzpunktsdepression.

DL-5-Methylthio-3-acetyl-amino-pentanon-(2).

3 g DL-Methionin wurden mit je 18 cm³ Pyridin und Essigsäureanhydrid 6 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dieser Zeit konnte keine CO₂-Entwicklung mehr fest-

¹⁾ B. Westenberger, B. 16, 2991 (1883).

gestellt werden. Das Reaktionsgemisch wurde kurze Zeit sauer und alkalisch der Wasserdampfdestillation unterworfen. Beisaure Reaktion lässt sich hierbei stets etwas Abscheidung von Schwefel im Destillat feststellen. Bei der Extraktion des Destillationsrückstandes mit Butanol konnte nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum eine zähe, schwarzbraune, nicht kristallisierende Masse erhalten werden (Geruch nach Mercaptan). Destillation im Hochvakuum lieferte ein hellgelb gefärbtes zähflüssiges Öl, das sich bei längerem Stehen verfärbte. Sdp. 125–127°/0,3 mm. Ausbeute 2,5 g (65% d. Th.).

3,980 mg Subst. gaben 7,18 mg CO₂ und 2,76 mg H₂O

7,000 mg Subst. gaben 0,442 cm³ N₂ (18°, 746 mm)

5,31 mg Subst. verbrauchten 2,77 cm³ 0,02-n. Jod-Lösung

C₈H₁₅O₂NS Ber. C 50,76 H 7,99 N 7,40 S 16,94%

Gef. „ 49,22 „ 7,76 „ 7,27 „ 16,72%

Das Semicarbazon obiger Verbindung wurde aus Methanol umkristallisiert und schmolz bei 185–186°.

5,175 mg Subst. gaben 8,25 mg CO₂ und 3,41 mg H₂O

3,200 mg Subst. gaben 0,630 cm³ N₂ (21°, 749 mm)

6,552 mg Subst. verbrauchten 2,66 cm³ 0,02-n. Jod-Lösung

C₉H₁₈O₂N₄S Ber. C 43,88 H 7,37 N 22,75 S 13,02%

Gef. „ 43,51 „ 6,88 „ 22,53 „ 13,02%

DL-5-Methylthio-3-aminopentanon-(2)-hydrochlorid (VII).

4,5 g des acetylierten α -Aminoketons wurden mit 40 cm³ 2-n. HCl 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die mit fester Soda unter Eiskühlung teilweise neutralisierte Lösung (pH = 5) wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man nahm den gelblichen Rückstand in absolutem Alkohol auf, filtrierte vom Ungelösten ab, engte die Lösung stark ein und versetzte mit Petroläther. Smp. 133–135°. Ausbeute 2,5 g (= 58% d. Th.).

4,497 mg Subst. gaben 6,43 mg CO₂ und 3,16 mg H₂O

C₆H₁₄ONClS Ber. C 39,23 H 7,68% Gef. C 39,04 H 7,87%

DL-3-Acetyl-amino-heptanon-(2).

5 g DL-Norleucin wurden mit je 3 cm³ Essigsäureanhydrid und Pyridin 8 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Entwickelte Menge CO₂: 1,3 g (entsprechend 77,5% d. Th.). Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Xylol aufgenommen, die Lösung nochmals eingedampft und der Kolbeninhalt der Hochvakuumdestillation unterworfen. Die Verbindung stellt ein farbloses Öl dar vom Sdp. 105–107°/0,2 mm. Ausbeute 4,8 g (74% d. Th.).

3,685 mg Subst. gaben 8,470 mg CO₂ und 3,07 mg H₂O

6,170 mg Subst. gaben 0,429 cm³ N₂ (20°, 746 mm)

C₉H₁₇O₂N Ber. C 63,13 H 10,00 N 8,18%

Gef. „ 63,19 „ 9,83 „ 7,95%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der obigen Verbindung schmolz bei 184–185° und kristallisierte aus Alkohol.

4,571 mg Subst. gaben 8,56 mg CO₂ und 2,50 mg H₂O

2,90 mg Subst. gaben 0,505 cm³ N₂ (22°, 741 mm)

C₁₅H₂₁O₅N₅ Ber. C 51,27 H 6,02 N 19,93%

Gef. „ 51,11 „ 6,12 „ 19,64%

3-Amino-heptanon-(2)-hydrochlorid (VIII).

3 g 3-Acetyl-amino-heptanon-(2) wurden auf dem Wasserbad 2 Stunden mit 12 cm³ 10-proz. Salzsäure behandelt. Bei Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde ein kristalliner Rückstand erhalten, der aus wenig absolutem Alkohol unter Ätherzusatz

umkristallisiert das bei 133–134° schmelzende Hydrochlorid des gesuchten α -Aminoketons lieferte. Ausbeute 1,9 g (65% d. Th.).

4,398 mg Subst. gaben 8,16 mg CO₂ und 3,81 mg H₂O

5,590 mg Subst. gaben 0,416 cm³ N₂ (22°, 741 mm)

C₇H₁₆ONCl Ber. C 50,75 H 9,74 N 8,46%

Gef. „ 50,63 „ 9,69 „ 8,40%

Für die Hilfe bei der Herstellung mehrerer Verbindungen danken wir Herrn Dr. B. Prijs.

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt

Curriculum vitae

Am 8. April 1923 wurde ich, *Hubert Gustav Kühne* aus Rieden (St. Gallen), in Säckingen (Baden) als Sohn des Hubert Josef Kühne, Buchdruckereibesitzer, und seiner Gattin Marie geb. Albiez, wohnhaft in Säckingen (Baden), geboren.

In Säckingen besuchte ich 4 Jahre die Volksschule, anschliessend während 8 Jahren das Realgymnasium und bestand im Frühjahr 1942 das Abitur mit dem Prädikat „gut“.

Im Wintersemester 1942 immatrikulierte ich mich an der Technischen Hochschule in Stuttgart und begann mit dem Chemiestudium. Während 4 Semester besuchte ich dort das anorganische Praktikum unter Leitung von Herrn Prof. Fricke. Infolge des Krieges musste ich das Studium unterbrechen und konnte es erst mit dem Sommersemester 1945 an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel fortsetzen. Im Wintersemester 1945 beendete ich meine anorganischen Studien unter der Leitung von Herrn Prof. H. Erlenmeyer mit dem Vorexamen in anorganischer Chemie und widmete mich anschliessend dem Studium der Nebenfächer.

Vom Wintersemester 1946 an absolvierte ich das unter Leitung von Herrn Prof. T. Reichstein stehende organische Praktikum und legte im Sommersemester 1948 das Vorexamen in organischer Chemie ab.

Die vorliegende Dissertation, die unter der Leitung von Herrn Prof. H. Erlenmeyer entstand, begann ich im Herbst 1948 und beendete sie im Frühjahr 1951.

Seit dem Frühjahr 1950 betätige ich mich als Unterrichtsassistent an der Anstalt für anorganische Chemie.

Die Examen in den Nebenfächern legte ich bei folgenden Herren Professoren ab:

Im Juli 1946 in Mineralogie bei Herrn Prof. M. Reinhard, im März 1951 in physikal. Chemie bei Herrn Prof. W. Kuhn und im Juni 1951 in Nationalökonomie bei Herrn Prof. E. Salin.

Im Verlaufe meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren und Dozenten:

In Stuttgart: R. Fricke, Grube, Kaiser, Sauer und Schmidt.

In Basel: H. Erlenmeyer, C. Grob, W. Kuhn, E. Miescher, T. Reichstein, M. Reinhard, E. Salin, E. Schlittler, V. Wagner und R. Wizinger.

Allen Herren möchte ich an dieser Stelle für ihre Bemühungen herzlich danken, besonders aber meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, für seine wertvollen Ratschläge und sein mir entgegengebrachtes Wohlwollen.

